

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/043166 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A23L 1/00,  
1/09, A61K 9/16

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/003156

(22) Date de dépôt international :  
24 octobre 2003 (24.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/13868 6 novembre 2002 (06.11.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
ROQUETTE FRERES [FR/FR]; F-62136 Lestrem (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SERPEL-  
LONI, Michel [FR/FR]; 155, route Nationale, F-62660  
Beuvry-les-Béthune (FR).

(74) Mandataires : BOULINGUIEZ, Didier etc.; Cabinet  
Plasseraud, 65/67 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex  
09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF BRANCHED MALTO-DEXTRINS AS GRANULATION BINDERS

(54) Titre : UTILISATION DE MALTODEXTRINES BRANCHEES COMME LIANTS DE GRANULATION

(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing granules of active substances containing food fibers which consists in granulating said active substances mixed with branched malto-dextrins having between 15 and 35 % of 1-6 glucoside bonds, a reducing sugar content less than 20 %, a polymolecularity index less than 5 and a number average molecular weight Mn equal or less than 4500 g/mol, said branched malto-dextrins constituting between 3 and 13 wt. % of the mixture to be granulated.

(57) Abrégé : L'invention est relative à un procédé de préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires qui consiste à granuler lesdites substances actives en mélange avec des maltodextrines branchées présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole, lesdites maltodextrines branchées constituant entre 3 et 13 % en poids du mélange à granuler.

WO 2004/043166 A1

UTILISATION DE MALTODEXTRINES BRANCHEES  
COMME LIANTS DE GRANULATION

La présente invention est relative à la préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires.

Plus particulièrement, l'invention est relative à un procédé de préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires, qui consiste à granuler un mélange desdites substances actives avec des maltodextrines branchées, lesdites maltodextrines branchées représentant entre 3 et 13 % en poids du mélange à granuler. Elle vise également l'utilisation de ces maltodextrines branchées comme liants de granulation de substances actives.

Par « maltodextrines branchées », on entend au sens de la présente invention les maltodextrines décrites dans la demande de brevet EP 1.006.128 dont la société Demanderesse est titulaire.

Ces maltodextrines branchées présentent entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole.

Au sens de l'invention, on entend également par « substances actives » des composés qui présentent des intérêts alimentaires et/ou pharmaceutiques, tels que par exemple des composés de type amidons, dérivés d'amidon (tels les produits de l'hydrolyse acide ou enzymatique de l'amidon ou les produits d'hydrogénation desdits hydrolysats d'amidon), des sucres, mais également des composés de type édulcorants intenses, des enzymes, des vitamines ou des principes actifs pharmaceutiques, pris seuls ou en combinaison, qui ne présentent peu ou pas d'aptitude particulière à la granulation.

Des substances telles les protéines, notamment les protéines de soja, ne sont pas retenues ici car elles

présentent naturellement des propriétés de coagulation classiquement mises à profit pour leur granulation.

Dans le domaine alimentaire, ces substances actives peuvent être plus particulièrement des polysaccharides ou des oligosaccharides de type dextrines, maltodextrines, polydextrose ou fructo-oligosaccharides, mais aussi des polyols, tels que par exemple le sorbitol, le xylitol, le mannitol, le lactitol, le maltitol, l'érythritol et l'isomalt.

Il est connu d'utiliser ces substances actives en tant que telles, mais également comme agent de charge pour d'autres substances actives tels les édulcorants intenses, préparés par synthèse chimique de type saccharine, aspartame, acésulfame K, cyclamate, stéviolside, sucralose, néotame ou alitame.

Dans le domaine pharmaceutique, il peut être souhaité d'utiliser ces agents de charge en association avec par exemple des principes actifs pharmaceutiques tels les analgésiques antipyrétiques comme l'aspirine et ses dérivés, les dérivés du paraminophénol (tels que le paracétamol) ou les dérivés de la pyrazolone.

Les opérations de granulation sont souvent mises en œuvre pour valoriser la forme poudre de ces substances actives ou ces mélanges de substances actives car, pour des raisons techniques et économiques, il est souvent recherché d'augmenter leur granulométrie.

Deux raisons principales sont données pour cette nouvelle formulation :

- la première est essentiellement commerciale, car le granule a une meilleure présentation ou est plus facile à manipuler par l'utilisateur,

- la deuxième raison est strictement technique, parce qu'un granule entre plus facilement dans un processus de fabrication rationnel, en termes de facilité de convoyage, de meilleur écoulement, d'absence de formation de poussières, de meilleure homogénéité en mélange avec d'autres substances...

Cependant, il est extrêmement rare de pouvoir se hasarder à comprimer directement une substance active ou un mélange de substances actives, surtout si celles-ci agissent à des doses très faibles.

Il est donc nécessaire de formuler ces composés, et de faire appel, pour constituer l'excipient, à des adjuvants (encore appelés liants de granulation) de manière à conférer au comprimé final un certain nombre de qualités aussi bien mécaniques que fonctionnelles.

Deux techniques sont habituellement mises en œuvre pour obtenir un granule : la technique de granulation par voie humide et la technique de granulation par voie sèche.

Dans le cas de la technique de granulation par voie humide, le produit à granuler, soit naturellement humide de par son processus de fabrication en amont, soit artificiellement humidifié par un solvant (eau ou solvant organique), se présente sous une forme pâteuse au moment de la granulation.

Deux procédés sont classiquement mis en œuvre pour granuler en voie humide : les procédés mécaniques et les procédés physiques.

Les procédés mécaniques consistent en des procédés, bien connus de l'homme du métier, de râpage, de granulation sur rotor ou d'extrusion.

On préfère cependant les procédés de granulation physique qui utilisent une technologie de granulation plus naturelle du produit (et ainsi moins agressive), soit par granulation du produit sur lui-même, soit sur une amorce.

Les générateurs de la granulation proprement dite sont la force centrifuge, la force centripète ou la gravité universelle, associée à un liant de granulation, classiquement constitué d'eau, de solution du produit à granuler, d'alcools ou de vernis...

Le produit à granuler est donc mis en mouvement dans une cuve, par exemple grâce à un flux d'air pulsé, ou sur un

disque sphérique ou avec un rotor à lames (suivant le produit et l'effet à obtenir).

Il reçoit en permanence une pulvérisation de liants de granulation sous forme liquide qui assurent l'agglomération.

Ce procédé permet ainsi de réaliser un mélange homogène par contact direct entre le produit à granuler et le liant de granulation. Le mélange intime des deux composants est alors facilité.

Un couteau rotatif horizontal peut effectuer ensuite l'émottage des gros agglomérats.

Dans ce procédé, de loin le plus apprécié par l'homme du métier, il est cependant nécessaire que le liant de granulation, une fois mis en solution, présente une viscosité adéquate, i.e. :

- une viscosité suffisamment faible pour permettre le pompage aisé de la solution renfermant le liant de granulation, pour éviter les problèmes de colmatage en sortie des buses d'injection, pour favoriser la formation de fines gouttelettes et d'en assurer une répartition homogène dans la cuve de granulation,

- une viscosité suffisamment élevée pour permettre au composé de jouer son rôle de liant de granulation.

Quant à la technique de granulation par voie sèche, elle consiste en une opération dite de compactage de la poudre à granuler, cette opération pouvant se faire dans des turbines simples, des compacteurs ou dans des réacteurs sous vide.

Il est fait appel à des procédés de type « frittage » qui conduisent à la fusion superficielle des particules en contact, ce qui donne lieu à une granulation par agglomération.

On fait également appel à des techniques dites « d'agglomération par hybridation », consistant à associer strictement mécaniquement deux particules distinctes de taille différente, en général dans un rapport de 1 à 10, de façon à ce que les petites particules viennent s'incruster en

discontinu à la surface de la grande ou constituent un film continu englobant toute la sphère.

Cette technologie est préférée dans le cas où il faut préparer des granules de principes actifs thermosensibles, car il est connu que ce procédé ne génère qu'un échauffement minime, tout en favorisant des réactions mécano-chimiques qui permettent d'assurer une bonne cohésion des granules.

Les liants de granulation, en fonction de leur granulométrie initiale, peuvent avoir ce rôle de particules de grande taille qui permettent de fixer des substances actives présentant classiquement une plus fine granulométrie.

L'association directe entre particules de substances à granuler et de liants de granulation est alors favorisée.

L'inconvénient de la technique de granulation par voie sèche est que l'étape ultérieure de calibrage génère une production importante de fines.

La technique de granulation humide présente l'avantage de ne pas faire de fines ou sinon dans des proportions plus faibles.

Cependant, l'adoption de l'une ou de l'autre voie dépend surtout de la nature de la substance active à granuler et, tout particulièrement, de son comportement au cours des opérations de granulation.

Ensuite, les définitions de la voie et du liant de granulation pour granuler ladite substance active permettent d'orienter les qualités physiques et mécaniques du granule obtenu, i.e. son diamètre moyen, sa densité, son aptitude à l'écoulement, son humidité résiduelle et sa friabilité.

De premiers travaux se sont intéressés aux qualités propres de liants de granulation de certaines substances actives, ceci afin de ne pas rendre nécessaire l'ajout de liants de granulation exogènes susceptibles d'altérer la qualité de ladite substance active à granuler (tels les vernis ou les alcools cités ci-avant).

Il est alors procédé à la granulation de la substance active avec un liant de granulation constitué par une solution diluée de cette même substance active.

Par exemple, VELASCO et al. dans Drug Development and Industrial Pharmacy, 21 (10), 1235-1243, 1995, ont décrit les propriétés d'écoulement des poudres de maltodextrines susceptibles d'être utilisées comme vecteur de compression directe.

Selon eux, le paramètre d'écoulement de la poudre de départ est en effet d'importance primordiale pour sa formulation.

Certaines maltodextrines, pour peu qu'elles présentent des propriétés d'écoulement satisfaisantes, peuvent ainsi être avantageusement utilisées pour la granulation d'autres composés, tels les principes actifs d'intérêt pharmaceutique.

VELASCO et al. ont mesuré les paramètres de densité vrac, de compressibilité, d'angle de repos dynamique et surtout d'aptitude à l'écoulement de quatre poudres de maltodextrines commercialisées par la société GRAIN PROCESSING CORP.

VELASCO et al. ont surtout montré que ces maltodextrines présentent des aptitudes à l'écoulement complètement différentes, en fonction du paramètre dit « d'indice de frottement » de la poudre des maltodextrines considérées.

Certaines maltodextrines sont tout à fait satisfaisantes, tandis que d'autres, telles la MALTRIN<sup>®</sup> M 150, ne passent même pas l'orifice de l'appareil de mesure de l'aptitude à l'écoulement.

Cette grande hétérogénéité de comportement desdites maltodextrines ne favorise donc pas leur utilisation inconditionnelle en granulation, et ne facilite donc que partiellement leur sélection comme liants de granulation.

Les autres substances actives, comme les sucres, les polyols, les édulcorants intenses ou les enzymes, n'ont pas d'aptitudes particulières à la granulation.

Les cristaux de xylitol ou de mannitol ne présentent par exemple aucune aptitude à la compression directe, de même que les édulcorants intenses comme l'aspartame.

Pour ces substances actives particulières, un liant de granulation exogène est donc indispensable pour leur formulation en granules.

Le brevet US 5.583.351 décrit un procédé de préparation d'un produit dense à base d'aspartame sous forme poudre, qui ne présente pas les inconvénients de l'édulcorant de départ, i.e. sa faible dissolution dans l'eau, sa tendance à former des poussières ou sa forte hygroscopicité.

Il ne s'agit pas de granuler l'aspartame en tant que tel, mais de procéder, par des techniques de centrifugation, d'extrusion, de sphéronisation ou d'atomisation, à la granulation de l'aspartame avec un liant constitué de maltodextrines, de dextrines, de gomme arabique, de polyol, de polydextrose ou d'amidon soluble.

Cependant, il est nécessaire d'introduire jusqu'à 40 % de ce liant de granulation. Dans le cas où les maltodextrines sont choisies comme liants de granulation, il est précisé que l'on doit réaliser des mélanges en renfermant de 15 à 25 % en poids.

Un autre inconvénient de ces liants de granulation, est qu'ils n'apportent aucune plus-value nutritionnelle à la substance active à granuler.

Il a alors été proposé de fabriquer des granules de ces substances actives en leur incorporant des fibres alimentaires.

Les effets fibres alimentaires de certains dérivés d'amidon solubles ont alors été développés, ces effets fibres étant la résultante de la combinaison de réactions d'hydrolyse et de réactions de transglucosylation qui confèrent auxdits dérivés d'amidon des propriétés identiques aux fibres diététiques (in ENGLYST et CUMMINGS, American Journal of Clinical Nutrition, 1997, 45, pp 423-431).



C'est ainsi que dans la demande de brevet JP n°2000-37.169, il est décrit des préparations édulcorantes intenses (aspartame, saccharine, sucralose, néotame et leurs dérivés) de faible valeur énergétique, peu visqueuses et ayant des fonctions physiologiques.

Ces nouvelles préparations d'aspartame à teneur en calories réduite sont des granules contenant l'aspartame avec au moins 30 % en poids, voire au moins 50 % en poids de fibres alimentaires apportées par des dextrines indigestibles.

Les procédés de granulation décrits dans ce brevet JP n°2000-37.169 consistent à atomiser une solution aqueuse mixte d'une dextrine indigestible et d'un édulcorant intense ou à créer un noyau de dextrines indigestibles sur lequel on vient vaporiser ledit édulcorant intense.

Cependant, dans ces deux procédés, les dextrines indigestibles doivent être introduites à forte concentration, et il est même recommandé d'introduire lesdites dextrines indigestibles dans des proportions atteignant la quasi-totalité du mélange.

Il est en effet reconnu que ces édulcorants intenses sont des substances actives qui agissent à faible dose, étant donné que leur pouvoir sucrant est jusqu'à 130 à 8000 fois supérieur à celui du saccharose.

Ces dextrines indigestibles sont donc utilisées comme support des substances actives, et non pas comme liants de granulation. Elles ne sont donc destinées qu'à la granulation de substances actives qui agissent en très petites quantités.

Dans la demande de brevet US 2002/0146.487, il est décrit l'enrobage de protéines de soja avec une fine couche d'hydrates de carbone non digestibles, suivi d'une étape de granulation avec de la lécithine.

Cependant, ce procédé a pour objectif la fabrication de granules de protéines de soja aisément dispersibles.

Les protéines de soja présentent en effet déjà d'excellentes aptitudes à la granulation (cf le TOFU qui est une protéine de soja agglomérée).

Le procédé d'enrobage est réalisé de manière à empêcher la pénétration des hydrates de carbone à l'intérieur de l'agglomérat de protéines, et la lécithine est choisie pour ses propriétés surfactantes utilisées classiquement pour favoriser la dispersibilité des protéines.

Aucun de ces deux composants ne sont donc utilisés dans cette demande de brevet comme liants de granulation, bien au contraire.

De tout ce qui précède, il apparaît qu'il n'existe pas de procédé de granulation simple mettant en oeuvre un liant de granulation qui permet d'apporter à la fois une solution aux contraintes technologiques de préparation de granules de substances actives en termes de stabilité mécanique (aptitude à l'écoulement, friabilité, dissolution rapide dans l'eau, comprimabilité) et de conférer aux granules obtenus des propriétés nutritionnelles supplémentaires (par exemple des effets fibres alimentaires), sans qu'il ne soit nécessaire de mettre en œuvre des quantités importantes dudit liant de granulation.

Il est du mérite de la société Demanderesse d'avoir réussi à concilier ces objectifs difficilement conciliables en imaginant et en élaborant, au prix de nombreuses recherches, un procédé simple de préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires.

Le procédé de préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires conforme à l'invention consiste à granuler lesdites substances actives en mélange avec des maltodextrines branchées présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole, lesdites maltodextrines branchées constituant entre 3 et 13 % en poids du mélange à granuler.

Ces maltodextrines branchées présentent un caractère d'indigestibilité qui a pour conséquence de diminuer leur pouvoir calorique en empêchant leur assimilation au niveau de

l'intestin grêle. Elles constituent donc une source de fibres alimentaires indigestibles.

A titre indicatif, leur taux de fibres insolubles est généralement supérieur à 50 % sur matière sèche, valeur déterminée selon la méthode AOAC n° 985-29 (1986).

Par ailleurs, la faible teneur en molécules de bas degré de polymérisation desdites maltodextrines branchées contribue également à leur caloricité réduite.

Leur teneur élevée en liaisons glucosidiques 1-6 a pour conséquence d'abaisser leur pouvoir cariogène en réduisant leur assimilation par les microorganismes de la cavité buccale.

Ce taux élevé en liaisons 1-6 leur confère également des propriétés prébiotiques tout à fait particulières : il est en effet apparu que les bactéries du cæcum et du colon de l'homme et des animaux, telles que les bactéries butyrogènes, lactiques ou propioniques métabolisent les composés hautement branchés.

D'autre part, ces maltodextrines branchées favorisent le développement des bactéries bifidogènes au détriment des bactéries indésirables. Il en résulte des propriétés tout à fait bénéfiques pour la santé humaine.

La société Demanderesse a trouvé que l'incorporation desdites maltodextrines branchées en mélange avec des substances actives permet de préparer des granules desdites substances actives présentant à la fois d'excellentes propriétés mécaniques et physiques, mais en outre permet de constituer un apport en fibres indigestibles dans des applications auxquelles les liants de granulation classique ne pouvaient prétendre.

Toutes les maltodextrines branchées décrites dans la demande de brevet EP 1.006.128 sont appropriées à la préparation des granules de substances actives selon l'invention.

Selon une variante préférée, celles-ci présentent une teneur en sucres réducteurs comprise entre 2 et 5 % et une

masse moléculaire en nombre comprise entre 2000 et 3000 g/mole.

Selon une autre variante avantageuse, tout ou partie de ces maltodextrines branchées sont hydrogénées.

Pour la mise en œuvre du procédé de préparation des granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires conforme à l'invention, il est choisi d'incorporer de 3 à 13 % de maltodextrines branchées dans le mélange à granuler.

La société Demanderesse a ainsi vaincu un premier préjugé technique, en choisissant de mettre en œuvre ces maltodextrines branchées dans des proportions classiques d'un liant de granulation, puisqu'il est établi dans l'état de la technique que des granules renfermant des fibres alimentaires s'entendent de granules renfermant une large proportion desdites fibres, au détriment de la substance active à granuler.

La société Demanderesse a donc établi que le pouvoir de liant de granulation de ses maltodextrines branchées peut s'établir à des doses comprises entre 3 et 13 % en poids du mélange final, de préférence à des doses de 5 % en poids.

Par ailleurs, comme il est connu des spécialistes du domaine technique de la granulation des poudres, il est indispensable que le liant de granulation présente une excellente aptitude à la dispersion en solution et une viscosité adaptées aux contraintes techniques des matériels mis en œuvre.

La société Demanderesse a alors vaincu un autre préjugé technique relatif à l'utilisation des maltodextrines branchées comme liants de granulation, car comme il sera exemplifié ci-après, un classement relatif des viscosités des fibres solubles disponibles sur le marché indique que les maltodextrines branchées utilisées sont parmi les solutions les plus visqueuses de leur catégorie.

De manière surprenante et inattendue, il a été constaté que cette viscosité ne gêne en aucune façon la mise en forme

des substances actives, quel que soit le procédé de granulation choisi.

Dans un premier mode préférentiel de réalisation du procédé conforme à l'invention, les substances actives à granuler sont choisies dans le groupe constitué par les amidons et les dérivés d'amidon.

Dans une première variante, les dérivés d'amidon sont choisis dans le groupe constitué par les dextrines, les dextrines indigestibles, les maltodextrines et les maltodextrines branchées.

La société Demanderesse a en effet constaté que de manière surprenante et inattendue, les maltodextrines branchées utilisées comme liants de granulation permettent de renforcer avantageusement la cohésion des granules constitués d'agents de charge pourtant eux-mêmes classiquement choisis comme liants de granulation.

Comme illustration de cette excellente aptitude à agir comme liants de granulation de ces agents de charge particuliers, la société Demanderesse a réussi à stabiliser le comportement rhéologique des poudres de maltodextrines branchées elles-mêmes, comme il sera exemplifié ci-après.

Dans une deuxième variante, les dérivés d'amidon sont des hydrolysats d'amidon hydrogénés ou des produits de conversion des hydrolysats d'amidon hydrogénés, plus particulièrement des polyols, plus particulièrement encore des polyols choisis dans le groupe constitué par le sorbitol, le mannitol, le xylitol et le maltitol.

Comme illustration de l'aptitude des maltodextrines branchées à agir comme liants de granulation des polyols, des essais ont été entrepris en choisissant deux polyols particulièrement difficiles à granuler, i.e. le xylitol et le mannitol, comme il sera exemplifié ci-après.

Dans un deuxième mode préférentiel de réalisation du procédé conforme à l'invention, les substances actives à granuler sont choisies dans le groupe constitué par les

sucres, les édulcorants intenses, les enzymes, les vitamines et les principes actifs pharmaceutiques.

La société Demanderesse a choisi de granuler les substances actives en mettant en œuvre préférentiellement les techniques de granulation en voie humide.

Un premier mode préférentiel de granulation conforme à l'invention consiste alors à :

- préparer un mélange de substances actives en poudre avec des maltodextrines branchées également en poudre de manière à ce que lesdites maltodextrines branchées représentent entre 3 et 13 %, de préférence environ 5 % en poids sec sur la matière sèche totale du mélange,
- introduire de l'eau à raison de 5 à 20 %, de préférence à raison de 10 % en poids du mélange ainsi préparé de manière à obtenir un mélange homogène de poudres humides,
- agiter mécaniquement le mélange homogène de poudres humides ainsi obtenu dans un mélangeur-granulateur équipé d'une grille de calibrage,
- récupérer et sécher les granules en sortie de ladite grille.

La première étape de ce premier procédé de granulation consiste donc à mélanger la substance active à granuler avec de 3 à 13 %, de préférence de l'ordre de 5 % en poids sec, de maltodextrines branchées.

Cette opération s'effectue par tout moyen connu de l'homme du métier. Il peut être choisi de mélanger les deux composants du mélange dans un mélangeur planétaire de type KENWOOD.

La seconde étape consiste à préparer un mélange homogène de poudres humides. Cette opération s'effectue en introduisant de l'eau, à raison de 5 à 20 %, de préférence à raison de 10 % en poids du mélange.

La troisième étape consiste à granuler ce mélange homogène de poudres humides dans un mélangeur-granulateur équipé d'une grille de calibrage. On peut choisir de réaliser

cette étape dans un granulateur en voie humide de type FGS de ERWEKA.

Dans la dernière étape de ce procédé, Les granules obtenus sont alors séchés puis calibrés sur ladite grille de calibrage.

Un deuxième mode préférentiel de granulation conforme à l'invention consiste à :

- préparer une solution des maltodextrines branchées à une matière sèche comprise entre 10 et 50 %, de préférence à une matière sèche d'environ 25 %,

- pulvériser dans un séchoir-granulateur la solution de maltodextrines branchées ainsi obtenue sur la poudre de substances actives, les maltodextrines branchées représentant entre 3 et 13 %, de préférence environ 5 % en poids sec de la matière sèche totale du mélange,

- récupérer et sécher les granules ainsi obtenus.

La première étape de ce deuxième procédé de granulation consiste donc à préparer tout d'abord une solution de maltodextrines branchées, à une matière sèche comprise entre 10 et 50 %, de préférence à une matière sèche de 25 %.

Les propriétés naturelles de dissolution rapide des maltodextrines branchées, supérieures à celles des maltodextrines équivalentes standards, favorisent leur mise en solution à une telle matière sèche.

La deuxième étape consiste à pulvériser la solution de maltodextrines branchées ainsi obtenue sur de la poudre de substances actives, les maltodextrines branchées représentant entre 3 et 13 %, de préférence 5 % en poids sec de la matière sèche totale du mélange. Cette opération peut être avantageusement réalisée dans un séchoir granulateur à lit d'air fluidisé de type STREA-1 de AEROMATIC muni d'une buse d'injection.

La société Demanderesse a ainsi pu constater que malgré la viscosité dynamique relative de la solution de maltodextrines préparée, il n'est déploré aucun problème :

- de pompage de la solution de ce liant de granulation,

- de pulvérisation à la sortie des buses d'injection du liquide dans la masse de particules de substances actives en mouvement dans le granulateur mélangeur,
- d'hétérogénéité du mélange produit,
- de disparité dans la répartition des gouttelettes du liant de granulation projeté.

La troisième étape de ce procédé consiste enfin à récupérer et sécher les granules ainsi obtenus, par tout moyen connu de l'homme du métier.

Cette aptitude à granuler facilement ces différentes substances actives conduit tout naturellement à utiliser et à proposer les maltodextrines branchées présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole comme liant de granulation pour la préparation de granules de substances actives.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront clairement à la lecture des exemples donnés ci-après qui viennent illustrer l'invention sans toutefois la limiter.

#### Exemple 1

La détermination de la viscosité relative des solutions de fibres solubles disponibles du marché, susceptibles d'apporter comme liant de granulation une composante nutritionnelle aux granules de substances actives, a été réalisée de la manière suivante.

La viscosité de ces différents produits a été mesurée au moyen d'un rhéomètre rotatif à déformation imposée ARES (RHEOMETRIC SCIENTIFIC) équipé d'une géométrie de type cône-plan. Un gradient de cisaillement est appliqué au produit, et la contrainte (couple de rotation) nécessaire au cisaillement est mesurée. Les mesures de viscosités ( $\eta$ ) sont exprimées en Pa.s par le rapport entre la contrainte et le gradient de



cisaillement. Le système de mesure est thermostaté, et la température est maintenue à  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ .

On prépare des solutions à une matière sèche de 25 % de chacune des fibres commerciales, et on réalise la mesure de la viscosité desdites solutions à la température de  $20^{\circ}\text{C}$ .

Le tableau I suivant présente la viscosité relative des maltodextrines branchées choisies comme liants de granulation selon l'invention, en regard du polydextrose, des dextrines indigestibles, des fructo-oligosaccharides et des galacto-oligosaccharides disponibles du commerce.

L'indice de viscosité a été fixé à 1 pour les maltodextrines branchées présentant une teneur en sucres réducteurs comprise entre 2 et 5 % et une masse moléculaire en nombre comprise entre 2000 et 3000 g/mole utilisées dans l'invention.

Tableau I. Classement relatif des viscosités des fibres solubles du marché

Nom de la fibre soluble	Fabricant	Type de molécule	Indice de viscosité
LITESSE II	CULTOR	Polydextrose	0,6
PINE FIBER	MATSUTANI	Dextrine indigestible	0,4
LITESSE I	CULTOR	Polydextrose	0,3
LITESSE III	CULTOR	Polydextrose	0,2
ACTILIGHT 950 P	BEGHIN MEIJI	Fructo-oligosaccharide	0,2
CUP OLIGO P	NISSHIN SEITO	Galacto-oligosaccharide	0,2
RAFTILOSE P95	ORAFIT	Fructo-oligosaccharide	0,2

Il apparaît clairement que les maltodextrines branchées utilisées ici présentent l'indice de viscosité le plus élevé de leur catégorie, ce qui ne les destine donc naturellement pas à être mises en œuvre comme liants de granulation.

## Exemple 2

Pour illustrer la capacité des maltodextrines branchées à pouvoir agir comme liants de granulation, on réalise la granulation sur elles-mêmes desdites maltodextrines branchées décrites dans l'exemple 1.

Cette capacité des maltodextrines branchées d'agir comme liant de granulation doit permettre d'améliorer leurs propriétés physiques et mécaniques, voire de gommer les défauts de la poudre de maltodextrines branchées de départ, notamment en termes de production de poussières.

On prépare une solution de maltodextrines branchées à 25 % de matière sèche (25 g de maltodextrines branchées avec 75 g d'eau).

On dépose 475 g d'une poudre de maltodextrines branchées d'une taille moyenne de particules de 77  $\mu\text{m}$  dans le bol du séchoir granulateur à lit d'air fluidisé de type STREA-1 de AEROMATIC muni d'une buse d'injection.

Par de l'air pulsé à la base dudit bol, on met en suspension la poudre à une température de 60°C. On pulvérise ensuite la solution de maltodextrines branchées à un débit de 4 ml/min et à une pression de 1 bar.

Les granules récupérés après 25 à 30 min de temps de séjour, sont récupérés et séchés dans ledit granulateur pendant 30 minutes à 60°C. Les granules sont ensuite calibrés sur un tamis de 1250  $\mu\text{m}$  de taille de maille.

On mesure ensuite la granulométrie, l'aptitude à l'écoulement, la densité aérée et la comprimabilité des granules obtenus. On réalise également un test de poussières afin d'appréhender la cohésion desdits granules.

La mesure de la taille des granules est effectuée ici sur granulomètre laser LS de marque COULTER®, exprimée par la moyenne arithmétique des tailles des particules ( $\mu\text{m}$ ) obtenues.

L'écoulement des granules est déterminé par un test « entonnoir » selon la méthode de pharmacotechnie 2.9.16 de la

Pharmacopée Européenne, 3<sup>ème</sup> édition, et qui consiste à mesurer la vitesse d'écoulement, exprimée en secondes, de 100 g de granules déposés dans un entonnoir dont les dimensions sont données précisément dans cette méthode.

La densité aérée est quant à elle mesurée par un test à l'éprouvette, qui consiste à utiliser une éprouvette de 250 ml, graduée tous les 2 ml. 100 g de granules pesés avec une précision de 0,5 % sont introduits sans tasser dans l'éprouvette sèche. On lit ensuite le volume apparent non tassé  $V_0$  estimé à 1 ml près.

La densité aérée mesurée ici correspond au rapport du poids de granules (ici 100 g) sur le volume mesuré à l'éprouvette ( $V_0$ ).

La mesure de comprimabilité consiste à déterminer la force, exprimée en Newton, qui correspond à la résistance à l'écrasement de comprimés mesurée sur duromètre SCHLEUNIGER 2E.

Ces comprimés, produits sur presse alternative FROGERAIS / SVIAC équipée de poinçons concaves de diamètre 13 mm, à partir d'un mélange de 99,5 % de granules conformes à l'invention et de 0,5 % de stéarate de magnésium sont de forme cylindrique à faces convexes (rayon de courbure de 13 mm), d'un diamètre de 13 mm, d'une épaisseur de 6 mm, et de poids égal à 0,771 g, soit d'un volume de 0,571 cm<sup>3</sup>, et d'une masse volumique apparente de 1,35 g/cm<sup>3</sup>.

Le test de poussières consiste enfin à mesurer l'aptitude d'un granule à libérer de fines particules dans un flux d'air calibré. Il est utilisé pour cette mesure un appareil HEUBACH-DUSTMETER monté dans sa configuration de type II. 100 g de granules sont introduits dans l'appareil, et soumis à un flux d'air à un débit de 8 l/min pendant 5 min, à une température de 20°C.

Les fines particules entraînées par ce flux d'air sont recueillies sur un filtre papier qui est ensuite pesé. Le test de poussières consiste donc à déterminer le poids de fines particules déposées à la surface du filtre.

Le tableau II suivant présente les résultats obtenus sur les granules de maltodextrines branchées conformes à l'invention (granules A), en comparaison de la poudre de maltodextrines branchées de départ. En témoin, figurent les résultats des analyses effectuées sur des granules (granules B) obtenus en prenant comme liant de granulation une maltodextrine particulière, commercialisée par la société Demanderesse sous le nom de marque LYCATAB<sup>®</sup> DSH comme excipient de granulation en voie humide, à la place des maltodextrines branchées et en procédant exactement de la même façon que pour obtenir les granules A.

Tableau II. Résultats d'analyses des granules obtenus

	Maltodextrines branchées de départ	Granules A	Granules B
Granulométrie ( $\mu\text{m}$ )	77	160	136,5
Ecoulement des poudres(s)	8	9	10
Masse volumique apparente(g/ml)	0,375	0,393	0,387
Comprimabilité (N)	250	190	195
Test de poussières (g)	0,0925	0,0221	0,0325

La granulation des maltodextrines branchées sur elles-mêmes permet de réduire remarquablement les poussières générées par la manipulation des poudres de maltodextrines branchées de départ, tout en permettant d'obtenir des granules dont l'aptitude à l'écoulement, la densité et la comprimabilité sont conformes à ce que l'on est en droit de s'attendre d'un liant de granulation efficace, puisque les valeurs sont équivalentes à celles obtenues avec le LYCATAB<sup>®</sup> DSH.

## Exemple 3

On réalise la granulation de xylitol cristallin commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque XYLISORB<sup>®</sup> 300 (granulométrie moyenne de 175,8  $\mu$ m) avec les maltodextrines branchées de l'exemple 1, dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple 2.

Le tableau III suivant présente les résultats des analyses effectuées sur les granules de xylitol préparés avec les maltodextrines branchées comme liants de granulation (granules C), en comparaison avec la poudre de xylitol de départ.

En témoin, figurent les résultats des analyses réalisées sur des granules obtenus en prenant également le LYCATAB<sup>®</sup> DSH comme liant de granulation en voie humide, à la place des maltodextrines branchées (granules D).

Tableau III. Résultats d'analyses des granules obtenus

	XYLISORB <sup>®</sup> 300 de départ	Granules C	Granules D
Granulométrie ( $\mu$ m)	175,8	229	256
Ecoulement des poudres (s)	Infini	11	13
Masse volumique apparente (g/ml)	0,583	0,578	0,521
Comprimabilité (N)	ND*	130	120
Test de poussières (g)	0	0,0014	0,0024

ND\* : Non Détectable

La granulation du xylitol à l'aide des maltodextrines branchées comme liants de granulation, tout comme la granulation réalisée avec le LYCATAB<sup>®</sup> DSH, permettent de conférer au xylitol des propriétés d'écoulement qu'il ne possède absolument pas. Cette granulation est par ailleurs la

seule façon de conférer au xylitol une comprimabilité satisfaisante.

Il est cependant à noter, qu'en plus de leur apport supplémentaire en fibres alimentaires, les maltodextrines branchées utilisées comme liants de granulation permettent d'améliorer l'écoulement des granules de xylitol et de limiter un peu plus la formation de poussières, en regard du LYCATAB<sup>®</sup> DSH pris comme liant de granulation classique.

#### Exemple 4

On réalise la granulation de mannitol cristallin avec les maltodextrines branchées de l'exemple 1.

On mélange 950 g de mannitol cristallin commercialisé par la société Demanderesse sous l'appellation MANNITOL P60 (granulométrie moyenne de 60  $\mu\text{m}$ ) avec 50 g d'une poudre de maltodextrines branchées dans le mélangeur planétaire de type KENWOOD à vitesse minimale pendant 5 minutes.

On ajoute de l'eau à raison de 10 parts d'eau pour 100 parts du mélange ainsi obtenu, et on continue à mélanger pendant 10 minutes.

La granulation est ensuite réalisée sur un granulateur voie humide type FGS de ERWEKA équipé d'une grille de 1000  $\mu\text{m}$ , en suivant les spécifications du constructeur.

Les granules obtenus sont ensuite séchés dans un séchoir en lit d'air fluidisé de laboratoire AEROMATIC de type STREA 1 à une température de 60°C pendant 30 min. Les granules sont ensuite calibrés sur ladite grille de calibrage de 1000  $\mu\text{m}$  (granules E).

On réalise en témoin, dans les mêmes conditions opératoires, une granulation du MANNITOL P60 avec 5 % de LYCATAB<sup>®</sup> DSH comme excipient de granulation humide (granules F).

Les résultats des mesures comparatives des granules obtenus avec ces deux liants de granulation en termes de densité de poudre, de temps d'écoulement et de comprimabilité,

effectuées dans des conditions identiques aux exemples 2 et 3, sont figurés dans le tableau IV suivant.

Les mesures de granulométrie sont ici faites sur tamiseuse électromagnétique de laboratoire FRITSH de type ANALYSETTE 3, et sont exprimées en diamètre moyen des particules (taille des 50 % de particules totales).

Tableau IV. Résultats d'analyses des granules obtenus

	Mannitol P60 de départ	Granules E	Granules F
Diamètre moyen ( $\mu\text{m}$ )	60	860	860
Ecoulement des poudres (s)	Infini	13	13
Masse volumique apparente (g/ml)	0,588	0,540	0,550
Comprimabilité (N)	ND*	80	80

La granulation du mannitol cristallin avec les maltodextrines branchées comme liants de granulation permet d'obtenir des granules dont l'aptitude à l'écoulement, la densité et la comprimabilité sont conformes à ce que l'on est en droit de s'attendre d'un liant de granulation efficace, puisque les valeurs sont équivalentes à celles obtenues avec le LYCATAB<sup>®</sup> DSH. La nature intrinsèque des maltodextrines branchées en tant que fibres alimentaires peut ainsi être pleinement valorisée en plus de leurs propriétés en tant que liants de granulation.

## REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de granules de substances actives renfermant des fibres alimentaires, caractérisé par le fait qu'il consiste à granuler lesdites substances actives en mélange avec des maltodextrines branchées présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole, lesdites maltodextrines branchées constituant entre 3 et 13 % en poids du mélange à granuler.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les substances actives sont choisies dans le groupe constitué par les amidons et les dérivés d'amidon.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que les dérivés d'amidon sont choisis dans le groupe constitué par les dextrines, les dextrines indigestibles, les maltodextrines et les maltodextrines branchées.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que les dérivés d'amidon sont des hydrolysats d'amidon hydrogénés ou des produits de conversion des hydrolysats d'amidon hydrogénés, plus particulièrement des polyols, plus particulièrement encore des polyols choisis dans le groupe constitué par le sorbitol, le mannitol, le xylitol et le maltitol.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que lesdites substances actives sont choisies dans le groupe constitué par les sucres, les édulcorants intenses, les enzymes, les vitamines et les principes actifs pharmaceutiques.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait qu'il consiste à :

- préparer un mélange de substances actives en poudre avec des maltodextrines branchées en poudre de manière à ce que lesdites maltodextrines branchées représentent entre 3 et



13 %, de préférence environ 5 % en poids sec sur la matière sèche totale du mélange,

- introduire de l'eau à raison de 5 à 20 %, de préférence à raison de 10 % en poids du mélange ainsi préparé, de manière à obtenir un mélange homogène de poudres humides,

- agiter mécaniquement le mélange homogène de poudres humides ainsi obtenu dans un mélangeur-granulateur équipé d'une grille de calibrage,

- récupérer et sécher les granules en sortie de ladite grille.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait qu'il consiste à :

- préparer une solution de maltodextrines branchées à une matière sèche comprise entre 10 et 50 %, de préférence à une matière sèche d'environ 25 %,

- pulvériser dans un séchoir-granulateur la solution de maltodextrines branchées ainsi obtenue sur la poudre de substances actives, les maltodextrines branchées représentant entre 3 et 13 %, de préférence environ 5 % en poids sec de la matière sèche totale du mélange,

- récupérer et sécher les granules ainsi obtenus.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que les maltodextrines présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole, sont utilisés comme liant de granulation de substances actives.

9. Utilisation des maltodextrines présentant entre 15 et 35 % de liaisons glucosidiques 1-6, une teneur en sucres réducteurs inférieure à 20 %, un indice de polymolécularité inférieur à 5 et une masse moléculaire moyenne en nombre Mn au plus égale à 4500 g/mole, comme liant de granulation de substances actives.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/03156

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A23L1/00 A23L1/09 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/146487 A1 (HOSHII YASUHIRO ET AL) 10 October 2002 (2002-10-10) cited in the application the whole document	1-8
X	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES) 7 June 2000 (2000-06-07) cited in the application the whole document	9
Y		1-8
A	US 6 348 264 B1 (TRIPODI MICHAEL A ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) column 10, line 34 - line 50 example 9 column 22, line 18 - line 24	1-9
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2004

Date of mailing of the international search report

18/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vuillamy, V

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03156

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 458 892 A (BRODERICK KEVIN B ET AL) 17 October 1995 (1995-10-17) column 6, paragraph 6	1-9
A	US 5 612 202 A (BRUMM PHILLIP J) 18 March 1997 (1997-03-18) column 3, line 57 - column 4, line 4	1-9
A	US 3 974 032 A (HARJES CLARENCE F ET AL) 10 August 1976 (1976-08-10) column 32, line 56 - column 33, line 2	1-9
A	US 5 886 168 A (BRUMM PHILLIP J) 23 March 1999 (1999-03-23) column 3, paragraph 6 - paragraph 7	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/03156

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002146487	A1	10-10-2002	US 2002142071 A1	03-10-2002
			US 2003124226 A1	03-07-2003
			JP 2001346522 A	18-12-2001
EP 1006128	A	07-06-2000	FR 2786775 A1	09-06-2000
			AU 6303099 A	06-07-2000
			EP 1006128 A1	07-06-2000
			JP 2000169502 A	20-06-2000
			US 6630586 B1	07-10-2003
US 6348264	B1	19-02-2002	US 6068705 A	30-05-2000
			US 5853487 A	29-12-1998
			CA 2345498 A1	09-11-2001
			EP 1153960 A1	14-11-2001
			JP 2002012560 A	15-01-2002
			CA 2269996 A1	27-10-1999
			EP 0953578 A2	03-11-1999
			JP 2000001502 A	07-01-2000
US 5458892	A	17-10-1995	US 5236719 A	17-08-1993
			WO 9209208 A2	11-06-1992
			AU 669339 B2	06-06-1996
			AU 2752092 A	27-04-1993
			CA 2115751 A1	01-04-1993
			DE 69230586 D1	24-02-2000
			DE 69230586 T2	08-06-2000
			EP 0605632 A1	13-07-1994
			WO 9305663 A1	01-04-1993
US 5612202	A	18-03-1997	US 5886168 A	23-03-1999
			AU 665122 B2	14-12-1995
			AU 5032393 A	12-05-1994
			CA 2109368 A1	29-04-1994
			JP 6209784 A	02-08-1994
			MX 9306734 A1	30-06-1994
			NZ 250048 A	26-10-1994
			ZA 9308067 A	01-09-1994
US 3974032	A	10-08-1976	NONE	
US 5886168	A	23-03-1999	US 5612202 A	18-03-1997
			AU 665122 B2	14-12-1995
			AU 5032393 A	12-05-1994
			CA 2109368 A1	29-04-1994
			JP 6209784 A	02-08-1994
			MX 9306734 A1	30-06-1994
			NZ 250048 A	26-10-1994
			ZA 9308067 A	01-09-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/03156

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

CIB 7 A23L1/00 A23L1/09 A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A23L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2002/146487 A1 (HOSHII YASUHIRO ET AL) 10 octobre 2002 (2002-10-10) cité dans la demande le document en entier	1-8
X	EP 1 006 128 A (ROQUETTE FRERES) 7 juin 2000 (2000-06-07) cité dans la demande le document en entier	9
Y		1-8
A	US 6 348 264 B1 (TRIPODI MICHAEL A ET AL) 19 février 2002 (2002-02-19) colonne 10, ligne 34 - ligne 50 exemple 9 colonne 22, ligne 18 - ligne 24	1-9
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Vuillamy, V

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/03156

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 458 892 A (BRODERICK KEVIN B ET AL) 17 octobre 1995 (1995-10-17) colonne 6, alinéa 6	1-9
A	US 5 612 202 A (BRUMM PHILLIP J) 18 mars 1997 (1997-03-18) colonne 3, ligne 57 - colonne 4, ligne 4	1-9
A	US 3 974 032 A (HARJES CLARENCE F ET AL) 10 août 1976 (1976-08-10) colonne 32, ligne 56 - colonne 33, ligne 2	1-9
A	US 5 886 168 A (BRUMM PHILLIP J) 23 mars 1999 (1999-03-23) colonne 3, alinéa 6 - alinéa 7	1-9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/03156

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002146487 A1	10-10-2002	US 2002142071 A1 US 2003124226 A1 JP 2001346522 A	03-10-2002 03-07-2003 18-12-2001
EP 1006128 A	07-06-2000	FR 2786775 A1 AU 6303099 A EP 1006128 A1 JP 2000169502 A US 6630586 B1	09-06-2000 06-07-2000 07-06-2000 20-06-2000 07-10-2003
US 6348264 B1	19-02-2002	US 6068705 A US 5853487 A CA 2345498 A1 EP 1153960 A1 JP 2002012560 A CA 2269996 A1 EP 0953578 A2 JP 2000001502 A	30-05-2000 29-12-1998 09-11-2001 14-11-2001 15-01-2002 27-10-1999 03-11-1999 07-01-2000
US 5458892 A	17-10-1995	US 5236719 A WO 9209208 A2 AU 669339 B2 AU 2752092 A CA 2115751 A1 DE 69230586 D1 DE 69230586 T2 EP 0605632 A1 WO 9305663 A1	17-08-1993 11-06-1992 06-06-1996 27-04-1993 01-04-1993 24-02-2000 08-06-2000 13-07-1994 01-04-1993
US 5612202 A	18-03-1997	US 5886168 A AU 665122 B2 AU 5032393 A CA 2109368 A1 JP 6209784 A MX 9306734 A1 NZ 250048 A ZA 9308067 A	23-03-1999 14-12-1995 12-05-1994 29-04-1994 02-08-1994 30-06-1994 26-10-1994 01-09-1994
US 3974032 A	10-08-1976	AUCUN	
US 5886168 A	23-03-1999	US 5612202 A AU 665122 B2 AU 5032393 A CA 2109368 A1 JP 6209784 A MX 9306734 A1 NZ 250048 A ZA 9308067 A	18-03-1997 14-12-1995 12-05-1994 29-04-1994 02-08-1994 30-06-1994 26-10-1994 01-09-1994